

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. et. phil. Flury.

Über die Wirkung der Dämpfe des Amylacetats.

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur Erlangung der

Doktorwürde in der Zahnheilkunde

vorgelegt von

Curt Haggenmiller

aus Straubing.

STANFORD LIBRARY

Würzburg 1932

Werkbund-Druckerei und Verlag

gu

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

~~442075~~

Referent:
Prof. Dr. med. et phil. Flury.

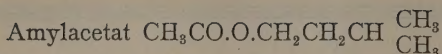


Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Über die Wirkung der Dämpfe des Amylacetats.

Das schnelle Anwachsen verschiedener Industriezweige brachte eine Unmenge von neuen Produkten auf den Markt. Da sich dieser Umschwung jedoch rasch vollzog und man auch in Industriekreisen infolge der Not der Nachkriegsjahre mehr auf die Billigkeit und Rentabilität des betreffenden Stoffes als auf eine mögliche Schädlichkeit für den damit beschäftigten Arbeiter sah, wurden viele Stoffe ohne vorhergehende genaue Prüfung ihrer Eigenschaften und Wirkungen in die Industrie eingeführt. Erst nach und nach wurden einzelne Vergiftungsfälle durch solche Mittel bekannt. Zu dieser Gruppe gehören hauptsächlich die zur Herstellung von Lacken benutzten Lösungsmittel. Unter einem Lack verstehen wir eine Lösung eines oder mehrerer Harze in einem flüchtigen Lösungsmittel, z. B. Spiritus oder andere Flüssigkeiten; bei fetten (Öl-) Lacken kommt noch ein Zusatz, z. B. von Leinöl dazu. Die bekannten Zaponlacke sind Lösungen von Nitrozellulose (Zelluloid usw.) in geeigneten Lösungsmitteln. Die verschiedenen festen Körper, z. B. natürliche und künstliche Harze u. a. haben kein besonderes gewerbemedizinisches Interesse, umsomehr jedoch die Lösungs- und Verdünnungsmittel. Als solche sind hier anzuführen: Alkohol, Vor- und Nachlauf des Holzgeistes, Aceton, Benzol und -Nachlauf, Solventnaphtha, Tetralin u. a. auch gechlorte Benzole, die Ester der Essigsäure: Methyl-, Aethyl-, Propyl-, Butyl- und Amylacetat, Cyclohexanol, Dichlorhydrin und deren Gemische usw.

Von den als Lösungsmittel verwendeten Esterverbindungen ist das Amylacetat lange Zeit das gebräuchlichste gewesen. Da man der Ansicht war, daß bei längerem Arbeiten mit dem Ester Schädigungen der Gesundheit leicht eintreten können, hat man versucht, ihn durch andere Stoffe von ähnlichem Lösungsvermögen zu ersetzen. Trotzdem ist das Amylacetat nicht vollständig verdrängt worden, da es für manche Zwecke recht günstige physikalische Eigenschaften hat. Es erschien daher angebracht, diesen Ester einer näheren Prüfung zu unterziehen.



siedet bei 139,5—140°. Spez. Gew. 0,88, Mol. Gew. 130,12. Nach Lehmann ²⁾ enthält ein gesättigtes Amylacetatgasgemisch bei 20° ca. 37 mg im Liter. Es wird dargestellt durch Veresterung von Amylalkohol und Essigsäure und ist eine wasserklare birnenartig riechende bitterschmeckende Flüssigkeit, brennbar und explosibel. Im Handelsamylacetat sind hauptsächlich Isoamylacetat, daneben auch Isobutyl-, n-Propyl- und Äthylalkohol, auch geringe Mengen unveresteter Alkohole. enthalten.

Amylacetat ist in letzter Zeit durch verschiedene andere Ester ersetzt worden. Immerhin wird es heute noch im großen Umfang in der Technik benutzt als Zelluloidlack (Lösung von Zelluloid in Amylacetat) zum Überziehen von Metallwaren, um das Anlaufen an der Luft zu vermeiden, ferner in Buchdruckereien, Federhalter- und Bleistiftfabriken, bei Wachtuchfabrikation, der Schädlingsbekämpfung und bei der Photometrie zur Speisung von Hefnerlampen. Unter allen möglichen Phantasienamen kommen diese Lacke in den Handel, sind aber im Grunde genommen voneinander nicht verschieden. Die gebräuchlichsten sind die Zapon-, Viktoria-, Galvano-Lacke, die Kristalline, Brasseline. Auch als Klebemittel für Zelluloid wird das Amylacetat verwendet in Zelluloidwarenfabriken, Bürsten- und Akkumulatorenfabriken.

In allen diesen Betrieben ist die Möglichkeit einer Vergiftung durch Einatmen von Amylacetatdämpfen gegeben. Die Gefahr ist dabei umso größer, als das Amylacetat einen sehr angenehmen Geruch hat und die subjektiven Beschwerden sich erst später einstellen sollen. Vergiftungen durch Einnehmen von Amylacetat dürften wohl kaum in Frage kommen, da einerseits der brennende Geschmack, andererseits die den damit Beschäftigten bekannte Schädlichkeit des Amylacetats vom Trinken abhält.

Daß berufliche Schädigungen durch Einatmung von Amylacetatdämpfen stattgefunden haben, wenn sie auch meist nur geringfügiger Natur waren, steht außer jedem Zweifel. Doch sind keine speziellen Fälle eingehender beschrieben worden. Es sind nur Angaben über die Symptome bei Amylacetatvergiftungen zu finden. Koelsch ¹⁾ gibt z. B. an, daß die eingeatmeten Dämpfe Kratzen im Hals, Hustenreiz, Kopfschmerz, leichte Benommenheit und

Schwindelgefühl, Hitze im Kopf, Magenstörungen, Übelkeit und Herzklopfen erzeugen. Dauerschädigungen sind wie es scheint, beim Menschen nicht beobachtet. In der Praxis findet bald eine Gewöhnung statt, nur wenige Personen bleiben dauernd empfindlich. Lehmann ²⁾ zitiert von Koelsch noch, daß durch Einatmung von Amylacetat rauschartige Zustände mit einer gewissen Müdigkeit auftreten, ferner Atembeklemmung und vermehrte Pulsfrequenz zu verzeichnen seien. Treppensteigen war erschwert, Nachkrankheiten traten keine auf. ²⁾ Das Verhalten des Amylacetats kann als örtlich reizend und schwach narkotisch bezeichnet werden. ⁴⁾

Versuche am Menschen hat bis jetzt nur Lehmann ²⁾ beschrieben:

2 junge gesunde Ärzte hielten sich eine halbe Stunde in einem mit 5 mg im Liter Konzentration gefüllten Raum auf. Zu Beginn trat Reizung der Nasenschleimheute auf, verbunden mit Räuspern und Husten. Etwas später trat hinzu eine Reizung der Konjunktiva, stärkere Sekretion der Nasenschleimheute, unangenehmes Gefühl der Trockenheit im Halse. In der Höhe der Bifurkation machte sich ein sonderbares Gefühl der Beklemmung bemerkbar. Puls normal, keine Kopfschmerzen, aber leichte Müdigkeit. Lehmann ²⁾ selbst war mit denselben Symptomen 5 Minuten lang im Versuchsraum. Die Beklemmung in der Brust kann sich sogar bis zur Entzündung von Rachen, Bronchien und Augenbindehaut steigern. Es kann noch Appetitlosigkeit hinzutreten ⁴⁾.

Es sind auch Versuche an Tieren ausgeführt worden. Vogel ³⁾ hat verschiedene Säureäther durch den Magen gegeben, um die Wirkung dieser Stoffe auf das Atemvolumen festzustellen. Bei der Sektion eines auf diese Weise mit Amylacetat vorbehandelten Tieren hat er in der Lunge ausgedehnte Hämorrhagien gefunden. Um festzustellen, ob dieser Befund auf die Wirkung des Amylacetats zurückzuführen sei, gab er das nächstmal das Amylacetat durch Inhalation. Die Sektion ergab ebenfalls, wenn auch kleinere, hämorrhagische Fleckchen in der Lunge. Konzentration und Dauer des Versuches sind nicht angegeben ³⁾.

Flury-Zernik ⁴⁾ geben an, daß die Maus eine Konzentration von 22 mg // 120 Minuten lang ohne erkennbare Wirkung verträgt. Ebenso erwies sich bei Meerschweinchen die Einatmung eines 4,8 mg / 1 enthaltenden Gasmisches als harmlos (Koelsch). Dauer des Versuches nicht angegeben. In einem Gasmisch von 27 mg / 1 zeigte

sich bei einem Hund nach 1 Stunde nur Nasenreiz, kein Augenreiz, dagegen etwas Müdigkeit⁴⁾. Ein anderer Hund ertrug 24 Stunden lang eine Konzentration von 38 mg / l ohne Wirkung⁴⁾. Lehmann²⁾ hat mit einem Kaninchen bei 6,2 mg im Liter Konzentration am ersten Tag 2 Stunden 15 Minuten, am zweiten Tag 9 Stunden 30 Minuten dauernde Versuche angestellt und dabei keine Vergiftungssymptome beachtet. Bei 21, 31 und 35 mg / l Konzentration konnte bei einer Dauer von 9 Stunden bzw. 3 Std. 30 Min. bzw. 7 Stunden an den Versuchskaninchen ebenfalls nichts außer geringer Müdigkeit beobachtet werden⁴⁾. Die von Lehmann ausgeführten Versuche mit Katzen sollen an anderer Stelle mit meinen Ergebnissen verglichen werden. Koelsch²⁾ hat chronische Versuche mit einem Meerschweinchen und einem Kaninchen angestellt. Das Meerschweinchen hielt den Versuch bei täglicher Dauer 237 Tage, das Kaninchen sogar 340 Tage mit etwas Abmagerung und Abnahme der Freßlust aus. 4 andere Tiere gingen nach 9 bis 70 Tage zugrunde. Da jedoch über die Konzentration keine Angaben gemacht sind, ist der Versuch von geringerem Wert. Er erwähnt, daß bei diesen Tieren die Fettinfiltration der Leber besonders auffallend war.

Es soll nun über Inhalationsversuche mit Amylacetat, die im Pharmakologischen Institut zu Würzburg angestellt wurden, berichtet werden.

Benutzt wurde zu diesen Versuchen das im Handel gebräuchliche Isoamylacetat zur Speisung von Hefnerlampen. Es wurde noch einer fraktionierten Destillation unterworfen, die ergab:

Im Vorlauf $131^{\circ} - 139^{\circ} = 5\%$

$139^{\circ} - 141^{\circ} = 91\%$

„ Nachlauf $151^{\circ} = 2\%$

Zurück bleibt ein dünner harzartiger Rest.

Es wurden Versuche mit Mäusen im stehenden Gasgemisch und sogenannte Strömungsversuche mit Katzen ausgeführt. Die Versuche mit Mäusen sollten nur Orientierungsversuche darstellen.

Methodik der Versuche im ruhenden Gasgemisch:

Es wurden Glasflaschen von 16 — 20 l Fassungsvermögen mit eingeschliffenem Glasstopfen verwendet. Auf ein großes Stück Filtrierpapier wurde eine vorher berechnete Menge gebracht und

zur Verdampfung in die Flasche eingeführt und ^{rasch} verschlossen. Nach der restlosen Verdampfung des Stoffes wurden die Tiere rasch in den Versuchsraum gebracht. Nun werden die Tiere beobachtet; sie müssen öfters, um Taumeln oder Seitenlage feststellen zu können, aufgerüttelt werden. Zur Feststellung der Reflexlosigkeit diente eine Feder.

Es wurden 4 Versuche ausgeführt. (bei ca. 20° C)

Bei einer Konzentration von 10 mg/l waren die beiden Tiere nach 26 Stunden nur etwas schläfrig. Als sie jedoch wieder an die frische Luft kamen, wurden sie sofort wieder munter.

Bei 20 mg/l taumelte das eine Tier nach 190 Minuten, das andere nach 280 Minuten. Vollnarkose konnte bei einem Tier nach 260 Minuten, beim zweiten nach 375 Minuten erzielt werden. Beide Tiere erholten sich rasch wieder und fraßen kurz darauf wieder. Flury-Zernik geben an, daß eine Maus bei 22 mg/l 20 Minuten lang im Versuchsraum war ohne äußerlich erkennbare Wirkungen.

Bei dem Versuch mit 30 mg/l Konzentration trat bei einem Tier bereits nach 67 Minuten, beim anderen nach 150 Minuten Vollnarkose ein. Beide Tiere erholten sich nach $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde sehr gut. Das erstgenannte Tier scheint besonders schwach gewesen zu sein, da solche Differenzen sonst nicht beobachtet wurden.

Bei dem Versuch mit Höchstkonzentration, also ca. 37 mg/l ²⁾ wurde nach 71 Minuten bei einem Tier, nach 94 Minuten beim anderen Tier Reflexlosigkeit erzielt. Ersteres erholte sich nach 50 Minuten, letzteres nach ca. 90 Minuten.

Was das Verhalten der Tiere im Versuchsraum anbelangt, kann gesagt werden, daß Speichelfluß gar nicht beobachtet wurde, verstärkter Tränenfluß nicht mit Sicherheit. Gleich zu Beginn liefen die Tiere sehr aufgeregt hin und her und wischten sich mit den Pfoten die Nase bzw. Augen. Man kann also auf eine Reizung der Nasen- und Rachenschleimhäute bzw. eine Reizung der Augenbindehaut schließen. Bei der geringen Körpergröße der Versuchstiere war dies jedoch nicht sehr deutlich ausgeprägt. Allmählich blieben die Tiere apathisch sitzen und mußten zur Prüfung ihres Zustandes immer erst aufgerüttelt werden. Alle Tiere ohne Ausnahme erholten sich sehr gut.

Tabelle der Mäuseversuche.

Versuchs-Nr.	Angewandte Menge		Dauer in Minut.	Verhalten im Versuchsraum			Nachwirkungen
	mg/l	Vol. ‰		Tau-meln	Seiten-lage	Reflex-losigkt.	
1a	10	0,188	1560	—	—	—	etwas benommen, o. b. B.
1b	10	0,188	1560	—	—	—	" " "
2a	20	0,376	260	190	220	260	erholt sich rasch, frisst am selben Tag.
2b	20	0,376	375	280	318	375	erholt sich rasch, frisst am selben Tag.
3a	30	0,564	67	18	40	67	erholt sich nach ca. $\frac{3}{4}$ h
3b	30	0,564	150	30	96	150	erholt sich nach ca. $\frac{1}{2}$ h
4a	37 konz.	0,714	94	4	16	71	erholt sich nach 50'
4b	"	0,714	94	20	40	94	erholt sich nach 90'

Abkürzungen: o. b. B. = ohne besonderen Befund.

Strömungsversuche mit Katzen.

Methodik: Als Versuchsraum diente ein 100 l fassender Glaskasten, dessen Seitenwände und Boden aus Spiegelglas bestanden. Durch die rechte Seitenwand tritt ein Zuführungsrohr ein, das an der Ecke des Kastens wieder austritt. Durch die obere aus Metall gefertigte Wand ragt ein durch einen kleinen Motor getriebener Mischflügel in den Versuchsraum. Außerdem ist auf diese Oberwand eine 13,46 l fassende Schleuse angebracht, durch welche die Tiere jeweils schnell ohne Gasverlust in den Versuchsraum gebracht werden. Dem Zuleitungsrohr gegenüber ist eine verschraubbare Glastür angebracht, durch die nach Beendigung des Versuches die Tiere wieder entfernt werden können. In der vorderen Glaswand ist eine mit Korkstopfen verschließbare runde Öffnung, durch welche man während des Versuches die Tiere auf ihr jeweiliges Verhalten mit einem Draht untersuchen kann.

Durch einen kleinen Kompressor wird nun eine durch einen Rotameter gemessene Luftmenge in eine Mischkugel getrieben. Diese steht in einem auf ca. 150° erhitztem Sandbad. In diese

Kugel tropft von oben aus dem von Dr. Wirth konstruierten Tropfapparat durch eine Kapillare die betreffende Versuchsflüssigkeit, in unserem Fall also Amylacetat. Dieses verdampft sofort und kann nun durch eine entsprechende Menge Luft beliebig verdünnt werden, um die gewünschte Konzentration zu erhalten. Dabei ist natürlich darauf zu achten, daß die Tropfenzahl konstant bleibt. Das Amylacetat-Luftgemisch gelangt durch ein Kondensationsgefäß (in Wasserbad von 20°) in den Versuchsraum. In dem Kondensationsgefäß wird bei Übersättigung Amylacetat abgeschieden.

Um nun das in der Technik häufig gebräuchliche Spritzverfahren nachzuahmen, wurde bei den Versuchen mit höheren Konzentrationen als ca. 40 mg / l der Kondensator weggelassen, um dadurch die maximale Sättigungsgrenze und dadurch eine Nebelbildung, ähnlich wie beim Spritzverfahren zu erreichen. Da sich dabei ein Teil des Versuchstoffes schon im Versuchsraum kondensiert, können keine genaueren Angaben über die Konzentrationen gemacht werden. Sie sollen nur den Verbrauch an Amylacetat zeigen. Vor dem Einschleusen der Tiere mußte der Versuch, d. h. der Dampfstrom bereits 20 Minuten bis eine halbe Stunde vorher durchgehen, damit beim Einschleusen der Tiere schon die gewünschte Konzentration vorhanden war. Während des Versuches wurden dann die Tiere beobachtet. Taumeln und Reflexlosigkeit wurden durch Berühren mit dem Draht oder dgl. festgestellt. Vor und nach den Versuchen wurden Körpertemperatur und Gewicht festgestellt, außerdem auch regelmäßige Urinuntersuchungen vorgenommen. Um möglichst reinen Urin von den Tieren zu erhalten, wurden die Tiere in Stoffwechselkäfige (geräumige Emaillebehälter mit Emaillerost und schweren Holzdeckel) gebracht. Alles war sauber gereinigt; die Tiere erhielten während dieser Zeit nur Wasser.

Es wurden insgesamt 11 Versuche an je 2 Katzen von annähernd gleichem Körpergewicht ausgeführt.

Bei einer Konzentration von 11,6 mg/l war nach 215 Minuten an den Versuchstieren gar nichts auffälliges festzustellen, auch bei 12,6 mg / l konnte nach 3 Stunden außer geringer Müdigkeit auch nichts beobachtet werden. Bei 15,4 mg / l Konzentration wurden 2 Versuche angestellt. Während die einen Tiere außer leichter Schläfrigkeit keine Veränderungen zeigten, taumelten die anderen nach 335 bzw. 368 Minuten. Nach 423 Minuten wurde

Inhalationsversuche mit Amylacetat an Katzen.

Vers. Nr.	Tiergewicht vor u. nach dem Versuch in kg	Angewandte Menge mg/1 Vol. %	Vers - dauer in Min.	Verhalten im Versuchsraum	Erscheinungen	Temperatur vor u. nach dem Versuch °C	Nachwirkungen
				Tau- meln n. Min.	Seiten- lage n. Min.	Reflex- losigk. n. Min.	
1a	2,2	2,2	215	—	—	—	—
1b	2,5	2,48	215	—	—	—	—
2a	3,2	3,19	420	—	—	—	—
2b	3,2	3,2	420	—	—	—	—
3a	—	—	360	335	—	—	—
3b	—	—	360	335	—	—	—
4a	2,2	2,1	500	368	423	493	—
4b	2,2	2,75	500	368	—	—	—
5a	2,05	2,01	405	105	225	305	—
5b	2,05	1,95	405	185	280	365	—

1a Sofort Speichelfluß, der länger anhält. Ohne erkennbare Wirkung.
Wie 1a.

1b Frift sofort gierig nach dem Versuch. Gew. n. 2 Tg. 2,2 kg
Erholt sich sofort. Gew. n. 1 Tag 2,48 kg

2a o. b. B. Frift kurz nach dem Versuch.

2b o. b. B. Frift sofort n. d. Versuch.

3a Erholt sich sofort wieder

3b Frift sofort n. d. Vers.

4a Erholt sich nicht ganz. Erbricht n. 5 Tg. Eiweiß stark pos. Exitus n. 6 Tg. Sektionsbefund im Text!

4b Erholt sich sofort. Urin nicht untersucht.

5a Erbricht am nächst. Tag, erholt sich aber wieder.

5b Macht am nächsten Tag noch kränkl. Eindruck, erholt sich aber wieder.

Inhalationsversuche an Katzen mit Amylacetat.

Vers. Nr.	Tiergewicht vor u. nach dem Versuch in kg	Angewandte Menge		Vers- dauer in Min.	Verhalten			Erscheinungen	Temperatur vor u. nach dem Versuch		Nachwirkungen
		mg/l	Vol. 0/0		im Tau- meln n. Min.	Seiten- lage n. Min.	Reflex- losigk. n. Min.		o C	o C	
6a	2,8	33,7	0,63	3'6	68	150	200	Starker Speichelfluß, in Narkose unregelmäß. At- mung, Krämpfe, Erbrechen	—	—	Erholt sich über Nacht wieder, Durchfall, Urin. Eiweiß pos.
6b	—	33,7	0,63	306	106	175	204	Starker Speichelfluß, Augen- u. Hustenreiz.	—	—	Erholt sich rasch wieder, aber wenig Freßlust, Urin, Eiweiß pos.
7a	2,2	35	0,66	200	83	140	195	Wie 6b	38,15	—	
7b	2,5	35	0,66	200	94	185	200	Wie oben	38,0	—	
8a	4,2	47,5	—	375	35	122	17,3	Starker Speichelfluß, star- ker Augenreiz, Tränenfluß, unregelmäßige Atmung in Narkose.	—	—	Rasche Atmung, frißt einige Tage nicht, rötlicher Augen- ausfluß, leichte Verätzung d. Cornea, erholt sich nach 5 Tg. wieder völlig.
8b	3,5	47,5	—	375	45	90	140	Starker Speichelfluß, Augen- reiz, regelmäßige Atmung.	—	—	Am nächsten Tag noch etwas krankelnd, später gut erholt.
9a	3,1	51,4	—	110	30	90	110	Starker Speichelfluß, wie 8b	—	—	Erholt sich n. 2 Tg. sonst o. b. B.
9b	2,8	51,4	—	110	35	80	105	Wie 8b	—	—	Erholt sich n. 4 Tg. sonst o. b. B.
10a	2,6	56,4	—	115	28	55	75	Wie oben.	—	—	erholt sich n. 2 Tg. wie- der, frißt aber nur wenig
10b	3,1	56,4	—	115	30	60	85	Wie oben.	—	—	Durchfälle, benommen, frißt nicht, erholt sich nach 3 Tagen.

Chronischer Inhalationsversuch mit Amylacetat an 2 Katzen. Dauer 6 Tg., tgl. 8 Std. Konzentration 10 mg/1.

	Vers. Nr.	Tier- gewicht vor dem Versuch	Verhalten im Versuchsraum	Temperatur		Urinuntersuchung Eiweiß	Nachwirkungen
				vor u. nach dem Versuch	° C		
I. Tag	a	3,2 kg	Starker Speichelfluß, sitzt apathisch an einem Fleck, sonst obB.	38,2	38,5	positiv	o. b. B.
I. Tag	b	3,2 kg	Gegen Ende etwas müde.	38,4	37,5	kein Urin	o. b. B., frißt sofort n. d. Versuch
II. Tag	a	3,19 kg	Wie oben, Speichelfluß etwas geringer.	39,0	38,3	kein Urin.	munter, sonst o. b. B.
II. Tag	b	3,2 kg	Wie oben.	38,05	37,05	kein Urin.	munter, sonst o. b. B.
III. Tag	a	3,17 kg	Speichelfluß noch geringer, sonst o. b. B.	37,7	38,5	positiv, siehe Sedimentbefund im Text	o. b. B.
III. Tag	b	3,15 kg	Wie oben.	37,2	38,0	kein Urin.	o. b. B.
IV. Tag	a	3,15 kg	Speichelfluß gering und sehr kurz.	38,1	39	Kein Urin.	o. b. B.
IV. Tag	b	3,2 kg	Wie oben.	36,9	38,4	Positiv.	o. b. B.
V. Tag	a	3,09	Wie oben.	38,0	38,6	Pos., siehe Sedimentbefund im Text.	o. b. B.
V. Tag	b	3,14	Wie oben.	38,15	39,0	(pos.) ? s. Sedimentbefund im Text.	Husten, anschließend leichte Bronchitis.
VI. Tag	a	—	Entlaufen.	—	—	—	—
VI. Tag	b	3,15	o. b. B., Speichelfluß sehr gering und nur ganz kurze Zeit.	38,0	38,15	Positiv.	o. b. B.

Abkürzungen: o. b. B. == ohne besonderen Befund.

bei dem Versuchstier 4a Seitenlage und nach 493' Vollnarkose beobachtet. Lehmann ²⁾ hat einen Versuch mit einer Katze bei 6,2 mg/l ausgeführt und dabei nach 9 Stunden ebenfalls nichts bemerkt. Bei einer Konzentration von 21 mg/l konnte er an einer Katze nach 9 Stunden außer etwas Mattigkeit noch nichts bemerken. Bei 15,4 mg/l konnte ich jedoch schon nach 8 Stunden 13 Minuten Reflexlosigkeit erzielen. Bei einer Konzentration von 23,7 mg/l konnte nach 305 bzw. 365 Minuten die Reflexlosigkeit beider Tiere erzielt werden. Wie aus der Tabelle und noch besser aus der graphischen Darstellung über den Einfluß von Zeit und Konzentration auf den Eintritt der verschiedenen Phasen der Wirkung ersichtlich ist, trat die Narkose umso früher ein, je höher die Konzentration war.

Bei den Versuchen über 37 mg/l läßt sich, wie schon erwähnt, keine genaue Konzentrationsangabe machen. Sie haben aber trotzdem eine gewisse praktische Bedeutung, da dadurch das sogenannte Spritzverfahren nachgeahmt werden soll. Das Nähere wurde schon bei Besprechung der Methodik der Versuche gesagt. Auch hier zeigte sich wieder, daß Taumeln, Seitenlage und Reflexlosigkeit umso früher eintraten, je höher die angewandte Menge war. Wie aus diesen Versuchen ersichtlich ist, hat das Amylacetat nur eine verhältnismäßig schwache narkotische Wirkung.

Sämtliche Tiere zeigten sofort bei Beginn des Versuches profuse Speichelsekretion. Bei geringen Konzentrationen war die Speichelabsonderung nicht so heftig, dauerte dafür aber umso länger. Bei starken Konzentrationen war der Speichelfluß abnorm stark, versiegte dann aber nach 20—30 Minuten. Bei äußeren Einwirkungen, z. B. Berühren mit einem Gegenstand, setzte die Speichelabsonderung für kurze Zeit wieder ein. Tränenfluß wurde nur bei 3 Tieren mit Sicherheit beobachtet. In einigen Fällen lag deutlicher Augenreiz vor. Die meisten Tiere drückten jedoch ihre Augen zu. Stärkere Augenschädigungen konnte ich nur einmal beobachten. Ungefähr 4 Tage lang war noch eine rotbraune Flüssigkeit in den Augen zu sehen, die dann verschwand. An den Augen war nichts Abnormes mehr zu sehen. Da die Tiere in Vollnarkose ihre Augen regelmäßig offen hielten, zeigten sich Austrocknungserscheinungen, die an Hornhauttrübung, wie bei Reizgaswirkungen erinnerten, aber am nächsten Tag wieder verschwunden waren.

Das Verhalten der einzelnen Tiere während des Versuches war individuell sehr verschieden. Die einen sprangen sehr aufgeregt umher, die anderen setzten sich von Anfang an vollkommen apathisch in die Ecke, bis sie zur Seite fielen und stärkere Narkosewirkungen zeigten. Die lebhafteren Tiere waren viel weniger widerstandsfähig und gerieten daher früher in Narkose. Daraus erklären sich auch die oft beträchtlichen Unterschiede, wie sie aus der Tabelle am besten zu ersehen sind. In manchen Fällen habe ich bei beginnender Narkose rhythmische Schwimmbewegungen der Tiere feststellen können. R. Meißner behauptet, daß Amylacetat die Nervenzentren lähme und zwar ohne Erregung von Krämpfen. Ich konnte jedoch, wie Koelsch ¹⁾ auch angibt, in einer Reihe von Versuchen Krämpfe sehr heftiger Natur, gefolgt von Erbrechen beobachten. Auch auf Atemvolumen und Atemfrequenz zeigt das Amylacetat deutliche Einwirkung. Nach R. Meißner ⁶⁾ und Vogel ³⁾ wird durch Amylacetat die Atemgröße bald energisch gebessert. Je länger die Narkose dauerte, umsomehr nahm die Atemfrequenz ab, so betrug sie bei den einzelnen Tieren in tiefer Narkose nur noch 9 Atemzüge in der Minute. Die Atmung in tiefer Narkose war immer unregelmäßig. Bei den meisten Versuchen wurden die Tiere aus dem Versuchsraum entfernt, sobald Reflexlosigkeit eingetreten war, um die einzelnen Stadien der Erholung zu studieren. Auch das Körpergewicht wurde beeinträchtigt. Bei der Wägung wurde schon am ersten Tag nach dem Versuch immer eine Gewichtsabnahme festgestellt.

Ebenso ist das Sinken der Körpertemperatur oft bis zu 4° ohne Zweifel auf die Giftwirkung des Amylacetats zurückzuführen. Was die Nachwirkungen betrifft, so waren sie, soweit sie überhaupt beobachtet wurden, immer die gleichen:

Benommenheit, Teilnahmslosigkeit und Appetitlosigkeit, hie und da auch Durchfälle. Nach einigen Tagen fingen die Tiere jedoch wieder zu fressen an und erholten sich allmählich wieder. Eingegangen ist von sämtlichen Tieren nur ein einziges (4a).

Die sofort vorgenommene Sektion ergab: Lunge etwas derb und verdichtet, blutreich, leichte Pneumonie, an der Pleura dunkelgraue, stecknadelkopfgroße Härte (Parasiten?), Bronchiolitis, Herz schlaff, Stillstand in Diastole; in der Trachea wenig Schleim, Trachea-schleimhaut normal, nicht stärker gerötet. Lungengewicht 15,6 g/kg,

also erheblich vermehrt. Kein Lungenödem. Leber gut durchblutet, in der ganzen Leber verteilt mehrere stecknadelkopfgroße, weiße Parasitenherde. Magen und Darm o. b. B., 2 Milz o. b. B. In der Bauchmuskulatur mehrere Schrotkörner, infolge dessen kann die Todesursache nicht mit Sicherheit auf Giftwirkung allein zurückgeführt werden. Schädigungen durch chronische Pneumonie und durch Parasiten wäre denkbar. Sämtliche andere Versuchstiere haben sich ohne äußerlich erkennbare Nachwirkungen gut erholt.

Die Sektion der zwei Tiere, die an den direkten Folgen des Versuches, wie schon erwähnt, zugrunde gingen, ergab:

a) Lungenemphysem, Herz in Diastole, Lungengewicht 31,0 g, also stark vermehrt, Niere 38,9 g.

b) Lungenemphysem, Lungenödem, Herz in Diastole, Lungengewicht 51,2 g, also ebenfalls stark vermehrt, Niere 45,7 g.

Da die in der Industrie vorkommenden Vergiftungen fast nur chronischer Art sind und daher von besonderem Interesse, habe ich mit zwei gleichschweren männlichen Katzen einen chronischen Versuch bei 10 mg/1 durchgeführt.

Hierzu ist folgendes zu bemerken: Die Tiere zeigten während der ganzen Versuchsdauer (6 Tage lang, 8 Stunden täglich) nur gegen Schluß geringe Müdigkeit. Bei den ersten beiden Versuchen war der Speichelfluß ziemlich stark, ließ dann aber zusehends nach. An den folgenden Tagen hörte der Speichelfluß nach 5—10 Minuten ganz auf. Es trat also sicherlich eine gewisse Gewöhnung an das Amylacetat ein. Verstärkter Tränenfluß wurde nie beobachtet. Die Atmung war etwas rascher als normal, jedoch durchwegs gleichmäßig.

Das Gewicht hat bei Versuchstier a täglich um 20—40 g nach jedem Versuch abgenommen. Nach dem 4. Versuchstag hatte es im ganzen 109 g verloren. Versuchstier b dagegen nahm erst nach dem 2. Versuchstag 50 g ab, erreichte nach dem 3. Tag wieder das Normalgewicht, um am nächsten Tag 60 g abzunehmen. Nach dem 5. Versuch nahm es wieder um 10 g zu, um nach Beendigung des Versuches, also nach 6 Versuchstagen, nach einem nochmaligen Gewichtsverlust von 10 g, im ganzen 60 g verloren zu haben. Wenn man bedenkt, daß die Tiere zum Teil ohne Nahrung blieben, ist dieser Gewichtsverlust ganz unbedeutend.

Die Körpertemperatur der Tiere wurde vor und nach dem Versuch rectal gemessen. Dabei konnte beobachtet werden, daß die Temperaturen vor den jeweiligen Versuchen mit Ausnahme von IIa herabgesetzt waren und unter Normaltemperatur blieben; die Temperaturen wurden dagegen unmittelbar nach den Durchströmungen mit Ausnahme IIa, I, IIb immer erhöht gefunden. Zur leichteren Übersicht ist folgende Tabelle eingefügt.

Temperaturentabelle der chronischen Versuche.

Tag	Tier a		Tier b	
	vor dem Versuch	nach	vor dem Versuch	nach
I	38,2°	38,5°	38,4°	37,5°
II	39,0°	38,3°	39,05°	37,05°
III	37,7°	38,5°	37,2°	38,0°
IV	38,1°	39,0°	36,9°	38,4°
V	38,0°	38,6°	38,15°	39,0°
VI	—	—	38,0°	38,15°

Wie weiter aus dieser Tabelle hervorgeht, glichen sich gegen Schluß der Versuchsreihe die Temperaturunterschiede vor und nach den Versuchen immer mehr aus. Die Temperaturen vor den Versuchen (Va, VIb) näherten sich schon merklich den Normaltemperaturen. Man kann also auch hier eine gewisse Gewöhnung feststellen. Zur Prüfung auf Nieren- und Leberschädigungen wurden auch Urinuntersuchungen angestellt. Der Harn enthielt stets Eiweiß. Das deckt sich auch mit den früheren Ergebnissen. Es liegt hier offenbar eine leichte Nierenschädigung vor. In zwei Fällen (IIIa, Va, Vb) wurde außerdem folgendes gefunden:

IIIa: vereinzelt Erythrocyten, wenig Leukozyten, Ammonium-Magnesiumphosphatkristalle etc. Blasenepithelien, keine Zylinder.

Va: Erythrocyten sehr spärlich, Leukocyten ganz vereinzelt, Epithelien vorhanden.

Vb: Keine Erythrocyten, keine Leukozyten.

Es wurden auch Blutbilder angefertigt nach dem 5. Versuchstag. Die Zählung ergab:

	Hämoglobin	Leukocyten	Erythrocyten
a)	65	7600	7 350 000
b)	65	14 000	7 520 000

Vier Tage nach Versuchsbeendigung wurde Versuchstier b durch Chloroform getötet und die Sektion vorgenommen: Trachea blaß, mit wenig Schleimhaut gefüllt, ebenso Hauptbronchien. Lunge grau, ziemlich derb, Lungengewicht 15,6 g/kg, also stark vermehrt. Auf der Oberfläche stechnadelkopfgroße graue Herde (Parasiten?). Anzeichen von Lungenödem und pneumonische Herde. Leber: Fettinfiltration, graue Läppchen, Zeichnung gut sichtbar. Niere: Rindenmarkgrenze scharf begrenzt, Mark etwas hyperämisch. Milz, Magen, Darm o. b. B. Die chronische Einwirkung des Amylacetats hat also zweifellos eine Bronchitis, wahrscheinlich auch eine chronische Pneumonie hervorgerufen. Die Leber zeigt Fettinfiltration und somit eine deutliche Vergiftungsfolge. Auch der Befund der Niere läßt auf Parenchymschädigungen schließen, was sich mit dem Eiweißgehalt des Urins decken würde.

Zusammenfassung.

Es werden Inhalationsversuche mit Amylacetat an Mäusen und Katzen beschrieben.

Die Versuche an Mäusen wurden im ruhenden Gasgemisch als Orientierungsversuche ausgeführt.

Mit Katzen wurden Strömungsversuche in einer Versuchsanordnung durchgeführt, bei der die Tiere dauernd einem konstant zusammengesetzten Gasgemisch ausgesetzt wurden.

Als Kriterien für die Wirkung des Stoffes wurde das Verhalten der Reflexe und die Stadien der Narkose, Taumeln, Seitenlage und Reflexlosigkeit genommen.

Die Abhängigkeit des zeitlichen Eintritts dieser Wirkungsgrade von der Konzentration wird graphisch dargestellt.

Eine Konzentration von 10 mg im Liter Luft wurde von Mäusen 26 Stunden lang ohne jede erkennbare Wirkung vertragen, ebenso von Katzen eine Konzentration von 12,6 mg 9 Stunden lang.

Bei Katzen trat bei einer Konzentration von 15,4 mg im Liter Luft zum ersten Male nach 6 Stunden Taumeln, nach 7 Stunden Seitenlage, nach $8\frac{1}{4}$ Stunden Reflexlosigkeit ein.

Es zeigten sich jedoch große individuelle Unterschiede in der Resistenz der einzelnen Tiere. Bei 23,7 mg/l trat bereits nach 5—6 Stunden Reflexlosigkeit ein.

Spät eintretende Schädigungen, sonstige Nachwirkungen und Spättodesfälle wurden nicht beobachtet.

Die Tiere erholten sich in der Regel innerhalb weniger Tage anscheinend wieder vollkommen.

Auch bei langdauernder Einwirkung (10 mg/l während 8 Stunden 6 Tage lang) wurde von Katzen ohne äußerlich erkennbare schwerere Nachwirkungen ertragen, dagegen war eine gewisse Gewöhnung unverkennbar.

Einatmung von Amylacetat bewirkt aber unter Umständen Schädigungen der Leber, der Nieren und der Lunge.

Nach akuten Vergiftungsversuchen wurde Temperaturabnahme beobachtet, bei chronischen Versuchen jedoch meist Temperaturanstieg.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Flury für die Überlassung des Themas, sowie für seine wertvollen Ratschläge während meiner Arbeit meinen besten Dank aussprechen. Auch Herrn Dr. Wirth danke ich für die lebenswürdige Unterstützung bei Ausführung meiner Versuche.

Literatur-Verzeichnis.

1. Handbuch der sozialen Hygiene, Gewerbehygiene und Gewerkrankheiten II, Franz Koelsch: Vergiftungen S. 363.
2. Archiv für Hygiene, Bd. 78/79, Lehmann S. 261. 1912.
3. Archiv für Physiologie, Pflügers, Bd. 67 S. 150. G. Vogel.
4. Flury-Zernik, Schäd. Gase, S. 383. 1931.
5. Flury-Zangger, Toxikologie. 1929.
6. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin, R. Meissner.

Lebenslauf.

Am 3. Juni 1908 wurde ich, Curt Haggenmiller, zu Straubing als Sohn des jetzigen Oberregierungsrates Eugen Haggenmiller geboren. In Laufen an der Salzach besuchte ich die Volksschule, in Traunstein und Augsburg das humanistische Gymnasium, trat dann in das Realgymnasium Augsburg ein und erhielt dort im April 1927 das Reifezeugnis.

Die vier ersten Semester verbrachte ich an der hiesigen Universität zum Studium der Zahnheilkunde und bestand zu Beginn des Sommer-Semesters 1929 das zahnärztliche Vorexamen. Das Sommersemester 1929 verbrachte ich in Innsbruck, die letzten 3 Semester verbrachte ich wieder hier und bestand am 8. Mai 1931 das zahnärztliche Staatsexamen, und bin zur Zeit als Volontärassistent am zahnärztlichen Universitätsinstitut Würzburg tätig.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß außer der angegebenen Literatur keine weitere Beihilfe stattgefunden hat.

